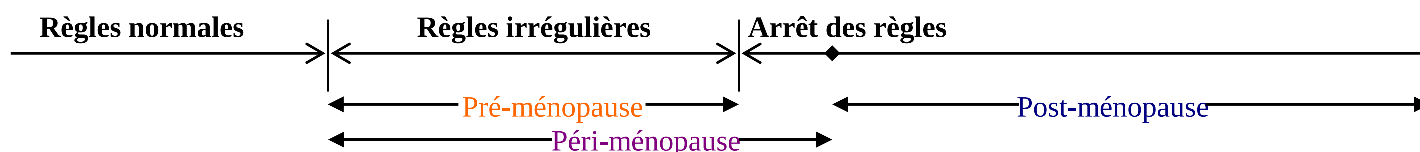
Ménopause

FSH LH Oestradiol Substitution hormonale Complications

Définitions

- **Ménopause** = **arrêt des cycles menstruels pendant plus d'un an**
- L'âge moyen de survenue est de **50 ans**
- 90 % des femmes sont ménopausées **entre 15 et 55 ans**

- **Préménopause** = Période d'irrégularités menstruelles (± syndrome climatérique) de plusieurs années précédant la ménopause
- **Périménopause** = Préménopause + 1ière année qui suit les dernières règles = ***durée moy 8 ans***
- **Postménopause** = Période après au moins 1 an après les dernières règles jusqu'à la fin de la vie
- **Ménopause précoce** = **< 35 ans** (i***diopathique***, anomalies caryoptypiques, polyendocrinopathie auto-immune, ovaires résistants aux gonadotrophines)
- **Ménopause tardive** = **> 55 ans**
- **Ménopauses iatrogènes** : chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie, ovariectomie bilat, analogues de la LHRH



Diagnostic

- **PREMENOPAUSE**

	1ière phase : hyperoestrogénie relative Succession plusieurs cycles anovulatoires	**2ièmephase : hypooestrogénie et hyperandrogénie relative**
Bio	**FSH élevée, E2 N ou basse, P diminué**	**FSH augmentée, E2 basse, P basse**
Clinique	Cycles irréguliers Ménorragies, MTR, hyperplasie de l'endomètre, Croissance d'un fibrome utérin Augmentation des symptomes neuropsy Mastodynie Prise de poids Ins veineuse	Aménorrhée Bouffée de chaleur, sueurs nocturnes Insomnie, asthénie, tendance dépressive Baisse de la libido Sécheresse vaginale Prise de poids

- **MENOPAUSE**
  - **Clinique**
    - **Aménorrhée de plus d'un an**
    - **Bouffées de chaleur flush avec rougeur intense du visage hypersudation et chaleur**
    - **Signes d'accompagnement (syndrome climatérique)**
      - manifestations neuropsychiques : état dépressif, insomnie[Q], nervosité[Q], asthénie
      - diminution de la libido, sécheresse vaginale[Q]
      - sueurs[Q] nocturnes[Q]
      - céphalées
  - **Biologie**
    - **Taux de FSH[Q] × 10 (> 20 mUI/mL)** [Q++] (signe bio le + précoce)
    - **Taux de LH[Q] × 3 et inversion du rapport FSH/LH avec FSH > LH[Q]**
    - **Oestradiol E2 diminué[Q] =< 50 pg/mL** (sécrétion résiduelle, transformation des androgènes surrénaliens[Q] et ovariens par le tissu graisseux)
    - **Progestérone effondrée[Q]** (PAS de production à partir des androgènes pour la progestérone[Q+])
    - **Prolactinémie normale[Q]**

Csq de la ménopause si non traitée

- **A MOYEN TERME**
  - **Atrophie**
    - **Cutanée** (amincissement = pas d'épaississement[Q]), **Fragilité des cheveux, apparition golfes temporaux**
    - **Vaginale[Q] : sécheresse vaginale[Q]**, dyspareunie, infections à répétition
    - **Vulvaire[Q] => prurit vulvaire fqt**
    - **Atrophie endométriale[Q]**
    - **Pas d'hypersécrét° de glaire cervicale[Q], pas d'hyperplasie endométriale[Q] ; pas de dysplasie cervicale[Q]**
    - **Involution adipeuse mammaire[Q] avec dépigmentat° des mammelons : absence de galactorrhée[Q] et de mastodynie[Q++]**
  - **Cystites à répétition**
  - **IUE** : relâche[ment] sphincterien + hyperexcitabilité du détrusor / carence en oestroG, hypermobilité cervico-uréthrale.

- **A LONG TERME**
  - **Ostéoporose[Q]**
  - **Risques vasculaires la mortalité féminine par accidents vasculaires[Q] rejoint celle de l'homme** vraisemblablement en partie par modif métabolique : ↑ CT : ↓ HDL, ↑ LDL et TG ↑). Nb : Pas d'hypoTA[Q]

Principes du traitement

- **TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF**
  - **Principes**
    - Pour débuter le traitement, la **ménopause** doit être **confirmée** :
      - ***soit par* 3 tests mensuels au progestatif négatif**
        - NB : Test à la progestérone : pas d'hémorragie de privation[Q] car pas d'imprégnation oestrogénique[Q]
      - ***soit par l'association* augmentation FSH-+ baisse de l'oestradiol + une aménorrhée > 6 mois**
    - 3 schémas st possibles (surtt 2)
      - ***Schéma donnant des hémorragies de privation :*** œstrogènes J1 à J25[Q] du mois associés à des progestatifs non androgéniques ***J13 à J25***[Q] du mois (12 j au min pr éviter l'hyperplasie endométriale)
      - ***Schéma évitant les régles :*** prescription en continu de l'œstrogène et du progestatif
      - ***Femme hystérectomisée*** : E2 seul pdt 25 j ou 5 j sur 7 ± progestatif si mal tolérance (mastodynie, tble de l'humeur)
    - En **préménopause**, on peut proposer un THS selon le schéma :
      - ***Progestatif seul*** *de* ***J 15 à J 25*** (Luthenyl®) ***ou de J5 à J 25*** si désir de contraception
      - Survenue aménorrhée sous ttt traduit MENOPAUSE OU GROSSESSE (faire HCG)
  - **Contre indications absolues**
    - **Cancer oestrogéno-dépendant** : sein, endomètre
    - **Tumeurs hypophysaires dt hyperprolactinémie**
    - **Hémorragie génitale non diagnostiquée**
    - …. grossesse (!)
  - **Contre indications relatives**
    - TB du sein, mastopathie bénigne, ATCD familiaux de cancer du sein
    - Otospongiose
    - Connectivite dt LUPUS
    - Ins Rénale chronique
    - Affection hptq sévère, récente ou chronique (porphyrie, Sd Rotor, Sd Dubin Johnson)
    - ATCD thrombo emboliques : ttt possible si Mie ancienne guérie sans persistance du facteur déclenchant et après bilan d'hémostase complet normal.
    - Fibrome utérin (THS favorise leur évolutivité post ménopausique alors qu'ils régressent normalement)
    - **L'oestrogénothérapie percutanée est préférable car l'administration orale d'œstrogène induit des perturbations métaboliques thrombogène et athérogène du fait d'un passage hépatique (1[ier] passage). Il existe dc des CI absolues des formes orales :**
      - ATCD de TVP ou thrombose arterielle : OACR, AVC
      - HTA non controlée, cardiopathies emboligénes, Coronaropathies
      - Hyperlipidémie, diabéte, obésité
      - Tabagisme sévère

➢ Ne sont pas des contre indications

- Cancer du col
- Cancer de l'ovaire non endométrioïde
- Mélanome non métastasé (?)
- HTA traitée et stabilisée
- Tabagisme modéré

➢ Se méfier des interactions médicamenteuses

- **Avec les inducteurs enzymatiques** : Psychotrope (phénobarbital, phénytoine) Spironolactone, Griséofulvine, Rifamycine, Alcool, Tegretol, Modafinil (ttt narcolepsie),

➢ Qui traiter

- **Femme à ht risque d'ostéoporose** : Toutes les femmes ménopausées avant 45 ans, antécédent d'insuffisance œstrogénique prolongée, hypercorticisme, …
- **On doit proposer le THS à toutes les femmes qui abordent la ménopause et qui n'ont pas de CI.**
- En pratique, **5% des femmes** en France en prennent.

➢ Durée du traitement : 10 ans (augmenterait le risque de **cancer du sein**)

➢ Bilan préthérapeutique

- **Métabolique :** Glycémie, CT, TG, LDL-Chol
- **Mammo de dépistage bilatérale**
- **Frottis endométriaux et echo** (voire hystéroscopie) **selon les ATCD**

➢ Surveillance

- **A 3 mois** pour s'assurer de la bonne prise du traitement
- **Tous les 6 mois** :
  - Surveillance clinique avant de renouveler l'ordonnance : TA, seins, toucher vaginal, poids, état veineux
  - Adaptation du ttt :

Oestrogène sous dosé	*Oestrogène surdosé*
Bouffées de chaleur[Q] / sécheresse vulvovaginale[Q] dépression, diminution de la libido, spotting[Q]	Mastodynie[Q], retention hydrosodé hyperexcitabilité, Hgie de privation abondantes

- **Tous les ans : bilan bio** => CT, TG, glycémie à jeun
- **Tous les 2-3 ans :**
  - **Frottis cervical**[RMO] **:** Il n'y a pas lieu, chez une femme asymptomatique, sans ATCD d'affection gynéco, sans FDR, sans anomalie constatée à l'examen clinique et dont le frottis s'est révélé normal, **de répéter ce frottis plus d'une fois tous les trois ans** ; l'examen gynécologique annuel permettant de vérifier si ces conditions sont toujours réunies. Le dépistage du cancer du col par le frottis cervical s'adresse à ***toutes les femmes de 20 à 65 ans***
  - **Mammographie**[Q] (examen systématique le + imp[Q] chez une femme ménopausée) [RMO]: Il n'y a pas lieu, chez une patiente asymptomatique, même si elle présente des facteurs de risque de cancer du sein, de répéter une mammographie qui s'est révélée normale, **plus d'une fois l'an.**

    Tous les 2 ans, 2 incidences, 2 lectures de 50 à 74 ans en l'absence de facteur de risque.
- **En cas de persistance d'une imprégnation oestrogénique après 10 ans de ménopause** :
  - **Anormal**[Q] → rechercher : apports exogènes[Q] (THS), aromatisation des androgènes[Q] par le tissu graisseux, tumeur sécrétante de l'ovaire[Q]
- **En cas de métrorragies** → causes variables :
  - Hyperplasie ou cancer de l'endomètre en cas de déséquilibre œstroprogestatif prolongé
  - Atrophie muqueuse
  - → **éliminer cancer de l'endomètre** (clinique, écho endovaginale, biopsie endométriale...)
- **La densitométrie osseuse** peut être indiquée chez les sujets à haut risque d'ostéoporose pr décider de **débuter** ou **d'arreter** un THS, **pas ds la surveillance du THS**.
- **La prise de poids** est une conséquence de la ménopause et du vieillissement et non du THS qui améliore le syndrome métabolique ménopausique

➢ Bénéfices thérapeutiques

- **A court terme,** ils apparaissent clairement sur le Sd climatérique et + globalement sur les **scores de qualité** de vie liée à la santé.
- **A long terme,** c'est-à-dire au-delà de 7 à 10 ans, la diminution **du risque fracturaire** et de la **pathologie cardiovasculaire** est également reconnue par des méthodes indirectes et par les chiffres de morbidité-mortalité

- **Exemples de THS**
  - Œstrogène
    - **Œstrogène semi naturels** :
      - **Conjugués équins :** Prémarin®, Equigyne®
      - **Valérinate d'oestradiol** (Progynova®)
    - **Œstrogène naturels** : => pas d'éthynil oestradiol, différent ! !!!
      - **17 B oestradiol percutané = en gel :** Delidose®, Destrogel®, Oestrogel® Oestrodose®, : pas d'effet athérogène, ni thrombogène par contre ttt astreignant avec variété d'absorption : éducation aux signes de sur/sous dosages
      - **17 B oestradiol micronisé per os :** Estrofem®, Oromone® : effet délétère vascu
      - **17 B oestradiol transdermique (patch) :** Climara®, Dermestril®, Estraderm®, Evafilm®, Femsept®, Ménorest®, Thais®, … : meilleure observance et stabilité des doses. Par contre réaction érythémateuse locale ds 20 % des cas
      - **Oestriol** (faible activité) **per os Synapause®** => pas d'effet sur endomètre **; local : Colpotrophine®, Trophigil®**
    - **Modulateurs spécifiques du récepteur aux oestrogènes : NOUVEAU**
      - **Selective Estradiol Receptor Modulator SERM = Raloxifène = EVISTA® per os** : il possède une action antiostéoporose, protecteur cardioV, pas d'effet sur l'endomètre ni sur les seins ms il a le même risque thromboembolique que les THS conventionnels. Il a l'AMM dans **le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. D'après Hoechst internat, non CI dans le cancer du sein**[Q]**.**
  - **Progestatif :**
    - **Progestérone naturelle** : Utrogestan®
    - **Dérivés progestérone** : Duphaston®, Colprone
    - **Dérivés 17 OH Progestérone** (Farlutal®, Lutéran®)
    - **Dérivés 19 OH Progestérone** (Lutényl, Surgestone®)
    - **Nv ttt par progestatif type LIVIAL® Tibolone**
      - Après une administration orale, la tibolone est rapidement métabolisée en 3 composants qui contribuent aux effets pharmacologiques de Livial. 2 de ces métabolites (3 alphaOH-tibolone et 3 betaOH-tibolone) ont une activité estrogénique, un 3e métabolite (Delta-4 isomère de la tibolone) et la tibolone ont une activité progestative et modérément androgénique.
        - **Effets estrogéniques** sur des symptômes climatériques liés au déficit en estrogènes et sur l'appareil génito-urinaire**.**
        - **Effets progestatifs**, Livial n'induit pas de prolifération endométriale, ceci grâce à la conversion locale en Delta-4 isomère. Si des saignements irréguliers surviennent, ils résultent habituellement d'un endomètre atrophique.
        - **Effets androgéniques**, Livial peut agir favorablement sur l'humeur et sur la libido.
        - **Les données in vivo chez l'animal et les données in vitro sur des lignées cellulaires humaines suggèrent que la tibolone et ses métabolites ont un effet progestatif sur les cellules mammaires :** en effet, il est observé, une diminution de la prolifération cellulaire, une stimulation de l'activité 17-beta-hydroxystéroïde-déshydrogénase et une stimulation de l'apoptose**. EFFET PROTECTEUR ?**
      - Livial a aussi des effets sur certains paramètres métaboliques et hématologiques :
        - **Lipidique, baisse du CT, HDL-chol, TG et la lipoprotéine(a) sans modifier le LDL-cholestérol ni l'efflux cellulaire du cholestérol (?)**
        - **Augmentation de l'activité fibrinolytique sanguine ;**
        - **Dans les études cliniques, il n'a pas été observé d'altération de l'insulino-sensibilité sous Livial.**
      - Livial a aussi des effets sur la réduction de la perte osseuse postménopausique*
      - ce produit est indiqué : en relais du THS au bout de 10 ans, chez les patientes ne souhaitant pas prendre d'hormones, chez les patientes ayant des problèmes de sein
      - il a un effet secondaire qui peut devenir une indication : il augmente la libido

Traitement symptomatique non hormonal

- **des bouffées de chaleur et des manifestations psychofonctionnelles (- efficace que le ttt hormonal)**
  - **Proxibarbital (sédatif)** => **centragol®** ?
  - **Véralipride (NL ! !)** => **Agréal®** : ttt des bouffées vasomotrices et du retentissement neuropsy de la ménopause.. En donner en cure courte de 20 j. Peut entrainer un Sd extrapyramidal. Agit en stimulant la production de prolactine
  - **β-alanine (acide aminé)** => Abufène® : ttt des bouffées de chaleur
  - **Clonidine (α-sympathico-mimétique) =>** catapressan ® **?** risque hypoTA +++
- **de l'ostéoporose (Q 303)**

- Exercice physique
- Alimentation riche en calcium (1500 mg/j si non traitée)
- Vit D – Calcium / Bisphosphonates

Source *: Fiches Rev Prat, Rev Prat 96, QCM Intest, Cours Fac, Dorosz, Vidal 2001*